
BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 10 NOVEMBRE 1920

PRÉSIDENCE DE M. CALMETTE, PRÉSIDENT

Présentations

MM. Ch. BROQUET et L. MORENAS font hommage à la Société de leur travail sur la tuberculose pleuro-pulmonaire des Noirs (*Revue de la Tuberculose*, avril 1920).

MM. MESNIL et ROUBAUD présentent leur mémoire sur l'Inoculation du paludisme au Chimpanzé (*Ann. de l'Institut Pasteur*, juillet 1920) qui fait ressortir la sensibilité *limite* de cet animal à l'infection malarienne humaine.

Correspondance

M. le D^r ARMAND-DELILLE, élu titulaire à la séance dernière, adresse ses remerciements à la Société.

M. le D^r MAILLE, médecin principal de la marine, en retraite, adresse sa démission de membre correspondant.

Situation actuelle et fonctionnement de l'Institut Pasteur de Saïgon ⁽¹⁾

Par M. le D^r NOEL BERNARD

Répondant à l'invitation de son président, M. le D^r CALMETTE, je présente à la Société de Pathologie exotique un exposé succinct de la situation actuelle et du fonctionnement de l'Institut Pasteur de Saïgon.

C'est en 1891-1893 que M. CALMETTE a créé, à l'hôpital militaire de Saïgon, le premier laboratoire de microbiologie d'Extrême-Orient et de toutes les colonies françaises.

Procédé de conservation des moelles rabiques dans la glycérine pour le traitement de la rage, emploi des bufflons pour la préparation du vaccin jennérien, adaptation du laboratoire à la clinique, découverte du sérum antivenimeux contre les morsures de serpents, du rôle de *Amylomyces Rouxii* dans la fermentation du riz pour la préparation de l'alcool indigène, tels furent les premiers travaux qui fixèrent l'orientation dans laquelle ce laboratoire n'avait plus qu'à se maintenir.

Quelques années plus tard, M. le D^r YERSIN organisait à Nhatrang, sur la côte d'Annam, un laboratoire destiné plus spécialement à la pathologie animale.

En 1904-1905, les laboratoires de Saïgon et de Nhatrang furent transformés en Instituts Pasteur, sous la direction de M. YERSIN, mandataire de l'Institut Pasteur de Paris. Ils conservaient, vis-à-vis de la colonie, une indépendance technique et administrative complète et puisaient leurs ressources financières dans les subventions du gouvernement général de l'Indochine et dans la vente des sérums et vaccins.

L'Institut Pasteur de Nhatrang, en outre des recherches de pathologie animale, de zoologie, de la préparation et de la livraison des sérums et vaccins, a été orienté depuis quelques

(1) Résumé d'une causerie faite à la séance de novembre.

années vers la biologie végétale (stations de Suoï-Giao et du Hon-Ba).

En devenant l'Institut Pasteur de Saïgon, le laboratoire de bactériologie de la Cochinchine a été installé en 1905, dans les locaux d'un ancien séminaire, vastes bâtiments de construction ancienne, sommairement adaptés à leurs nouvelles fonctions. Le gouvernement général lui accordait une subvention de 75.000 francs, pour couvrir les dépenses du service de la rage et la préparation du vaccin jennérien, les analyses de chimie biologique pour la Cochinchine, le Cambodge, le Laos et le Sud Annam, les examens cliniques et les recherches sur la pathologie du pays. Le personnel comprenait deux médecins, un chimiste français et quelques préparateurs annamites.

La seule énumération des importants travaux qui ont été effectués à l'Institut Pasteur de Saïgon depuis 1891 demanderait des développements qui ne permettent pas de la faire rentrer dans le cadre d'un exposé des diverses phases de son organisation.

L'extension prise par les services d'assistance médicale, l'amélioration des moyens de transport, l'application tous les jours plus étendue du laboratoire à la clinique, l'augmentation croissante du prix de la vie, accrurent très rapidement de 1905 à 1918, les charges et les difficultés financières de l'établissement.

Tandis que le premier laboratoire de bactériologie créé en Extrême-Orient se trouvait arrêté dans son développement en raison même des contrats anciens qui régissaient ses moyens d'action, le Tonkin, l'Annam, le Cambodge fondaient des instituts d'hygiène plus modernes et bien outillés, une université à l'usage des indigènes s'organisait à Hanoï, les Anglais en Chine et dans les Etats malais, les Américains aux Philippines, les Hollandais à Java, les Siamois, sous l'impulsion d'un médecin français, les Japonais multipliaient et perfectionnaient leurs instituts microbiologiques.

Il importait que, dans l'évolution si rapide de l'Extrême-Orient vers la civilisation occidentale, l'Institut Pasteur de Saïgon conservât la place qui lui revenait par ses origines, son rôle dans l'extension de l'influence française, sa situation dans celle de nos villes d'Indochine la plus fréquentée par les étrangers, dans la plus riche de nos colonies, dans un centre des plus intéressants au point de vue de la pathologie tropicale.

L'organisation de l'établissement a été modifiée en 1918. L'activité des laboratoires se trouvant comprimée dans le cadre trop étroit de crédits insuffisants, il a été convenu que les moyens financiers seraient accrus par un rendement plus intense des laboratoires existants, par la création de laboratoires nouveaux, par une collaboration plus directe dans l'étude des questions économiques et d'hygiène générale de la colonie. L'Institut Pasteur ne doit se substituer à aucune des organisations existantes, sanitaires ou économiques. Il doit les compléter, en restant sur le terrain technique, s'adapter avec souplesse à leurs besoins nouveaux, susciter et seconder leurs progrès. Il a intérêt à grouper dans ses laboratoires le plus grand nombre de travailleurs, qui se complètent les uns les autres par leurs connaissances spéciales. Les administrations publiques trouvent une économie sensible à accroître leurs moyens d'investigations en évitant pour chacun d'eux, les frais généraux d'installation et d'entretien qu'entraîne le fonctionnement de laboratoires isolés. Pour donner à l'Institut de Saïgon la faculté d'adaptation nécessaire, l'Institut Pasteur de Paris a décidé, en 1918, de lui donner l'autonomie budgétaire et administrative, de placer tous ses services sous la responsabilité immédiate d'un directeur et sous le contrôle de son mandataire, M. le Dr YERSIN, directeur général des établissements de l'Institut Pasteur en Indochine.

Ce programme a obtenu l'approbation la plus bienveillante, le concours le plus généreux de M. le Gouverneur général Sarraut, de son successeur M. le Gouverneur général Long, de MM. les gouverneurs de la Cochinchine Le Gallen et Maspero et du Conseil colonial, assemblée composée des représentants de l'agriculture, de l'industrie, du commerce et de tous les grands intérêts de la colonie.

Grâce à eux, le budget de l'Institut Pasteur de Saïgon est constitué par une subvention du gouvernement général de l'Indochine et des subventions du gouvernement de la Cochinchine, proportionnées annuellement aux besoins de chacun des laboratoires et votées par le Conseil colonial. A cet apport s'ajoute le produit de la vente des vaccins préparés à Saïgon et de quelques analyses, effectuées pour les particuliers. Le roulement des fonds a été, en 1919 et 1920, de 70.000 à 75.000 piastres.

En outre, le budget de la Cochinchine a pris à sa charge la

reconstruction totale de l'établissement. Le nouvel Institut comportera trois grands bâtiments d'un étage de 48 m. de long sur 12 m. de large, formant trois côtés d'un rectangle qui entourera une vaste pelouse de 100 m. de long sur 50 de large. Tout autour se développe un vaste jardin planté d'arbres magnifiques. De nombreuses dépendances, salles de vaccination des bufflons et d'inoculation aux grands animaux, écuries, pavillon d'animaux en expérience, tout à l'égout, château d'eau, logement de quelques gardiens, etc., etc., complètent l'installation. L'ensemble du projet est estimé à 190.000 piastres. Les travaux sont commencés.

A la suite de sa réorganisation, l'Institut Pasteur de Saïgon comprend trois services, dont chacun sera logé dans un bâtiment distinct, mais étroitement relié aux deux autres : microbiologie humaine, microbiologie animale, chimie.

L'importance du service de microbiologie humaine provient du chiffre élevé des Européens, de la densité de la population asiatique à Saïgon et Cholon et dans les riches provinces de Cochinchine, reliées par des moyens de communication très rapides avec la capitale, de l'activité des hôpitaux et des consultations gratuites de Saïgon, Cholon, Choquan, des ambulances provinciales et aussi de la morbidité élevée des populations de ce pays chaud et humide (du 8° au 12° degré de latitude nord). Les divers laboratoires sont très actifs : 1° rage = 400 traitements en 1919 ; 2° diagnostic bactériologique et épidémiologie = cinq à six mille examens délicats, réactions de Bordet-Wassermann, hémocultures, isolement et détermination de microbes pathogènes (les hôpitaux sont pourvus de laboratoires de clinique et les ambulances sont outillées pour les examens directs courants) ; 3° préparations de vaccins et auto-vaccins et de cultures de bacilles lactiques ; 4° le laboratoire du paludisme ne s'occupe qu'indirectement de la prophylaxie du paludisme endémique dans toutes les provinces. Sur des points déterminés, les plus insalubres, à peu près inhabités, les planteurs ont dû constituer des groupements ouvriers réunissant des centaines et des milliers de travailleurs. Tous payent au paludisme le plus lourd tribut. Un apport sans cesse renouvelé de coolies transforme, cependant, le sol inculte et couvert naguère de forêts improductives, en cultures florissantes, sources d'une immense richesse. Atténuer immédiatement la gravité des manifestations du palu-

disme, préparer pour l'avenir sa disparition plus ou moins complète, donner aux travailleurs la santé physique, facteur d'un rendement régulier et rémunérateur, réaliser des conditions hygiéniques telles que l'Annamite importé puisse se fixer, créer un foyer et retrouver la vie familiale à laquelle il est si fortement attaché, telle est l'œuvre d'assainissement, de prospérité et de colonisation bien entendue dans laquelle l'Institut Pasteur doit seconder l'effort des colons et des pouvoirs publics. Cette participation est le type de la collaboration de l'Institut de Saïgon aux grands problèmes d'hygiène publique. Elle donnera lieu, tous les ans, à un compte rendu qui sera soumis à votre discussion ; 5^e enfin, l'intérêt des chercheurs est sollicité par les questions les plus diverses : dysenterie amibienne et bacillaire, choléra, peste, fièvre typhoïde, fièvres indéterminées, streptococcies, staphylococcies, pneumococcies, mycoses, lèpre, tuberculose, syphilis, tumeurs malignes, etc., etc., constituent l'élément quotidien des diagnostics qui sont demandés aux laboratoires.

Trois médecins bactériologistes sont nécessaires pour faire face à ces diverses obligations, tout en conservant la liberté indispensable aux travaux personnels.

Le service de microbiologie animale ne date que d'un an. Il a été demandé avec insistance par les colons. Il répond à un besoin impérieux. On conçoit l'importance qu'il peut acquérir dans un pays d'élevage qui exporte ses produits dans tout l'Extrême-Orient et par lequel transitent les exportations du Cambodge et du Sud Annam. Le chef de ce service est chargé en même temps de l'inspection des abattoirs et des marchés de Saïgon, réservoirs très riches pour les prélèvements de toutes sortes. Les débuts heureux de ce service permettent d'escompter un développement rapide. Il assure, suivant la tradition, la préparation du vaccin jennérien dont il a allégé les laboratoires de microbiologie humaine (plus de trois millions de doses en 1919). Les diagnostics bactériologiques, les enquêtes sur les épizooties (barbone, charbon, morve, surra) se multiplient. L'activité du vétérinaire qui a organisé ce service ne tardera pas à être débordée par une tâche trop lourde.

Le service de chimie comprend trois sections. Le laboratoire de chimie biologique continue la tradition créée dès la fondation de l'Institut Pasteur. Le laboratoire pour la répression des

fraudes, en plein rendement, apporte une contribution précieuse à l'hygiène publique et au maintien de la probité commerciale. Le laboratoire d'essais du caoutchouc a été fondé sur la demande des planteurs qui développent avec opiniâtreté la culture de l'*Hevea brasiliensis*. Il doit éclairer les méthodes de culture, renseigner les colons sur la qualité des gommes, et collaborer à l'amélioration et à l'unification des produits obtenus. Deux chimistes assurent le fonctionnement de cet important service.

Une vingtaine de préparateurs annamites, dont plus de la moitié en cours d'instruction, sont répartis dans les divers laboratoires.

Le recrutement du personnel français et indigène est une grande difficulté de l'heure présente. Dans un pays où le coût de la vie est beaucoup plus élevé qu'en France, il est subordonné à la réalisation de situations matérielles rémunératrices, assurant le présent et garantissant l'avenir. Pour permettre aux travailleurs de faire, à Saïgon, des séjours de trois ans en fournissant sous ce climat très fatigant un effort soutenu et de compléter leur instruction dès leur retour en congé en France, la création d'une maison de repos au sanatorium du Lang-Biang est en projet.

Deux dispositions complémentaires doivent être envisagées : possibilité d'appeler pour d'assez longues périodes des spécialistes en mission dans des conditions de travail et de rétribution suffisantes pour rendre ces missions désirables, possibilité de faire exécuter par les chefs de laboratoire titulaires des missions d'étude dans les pays voisins, tant au point de vue de l'organisation matérielle des laboratoires que de la pathologie et des progrès économiques de ces pays.

L'exécution de ce programme nécessite des ressources financières stables qui ne peuvent provenir que d'un rendement progressif et d'un développement continu.

L'Institut Pasteur de Bangkok ⁽¹⁾

Par le Dr ROBERT

Habité par une population de près de 10.000.000 d'habitants, dans laquelle toutes les races asiatiques sont représentées, le Siam, entouré de puissants voisins, France, Angleterre et Chine, avait mis jusque vers la fin du siècle dernier toute son activité à conserver l'appellation dont il est si fier, c'est-à-dire « Muang Thaï » pays libre.

Dans l'histoire récente de son évolution, deux monarques, le roi Mongkut et le roi Chulalongkorn orientèrent franchement les efforts de leur politique vers une modernisation progressive de leur pays.

Mais en ce qui nous concerne, ce n'est qu'au début du siècle dernier que les premiers essais de laboratoire furent faits, par la création, à Bangkok, d'un centre vaccinogène confié à un médecin du pays. Ce qu'il était exactement, aucun renseignement précis ne me permet de vous le dire, et il disparut, malgré les blouses blanches des opérateurs, qui, m'a-t-on assuré, en constituaient le plus bel ornement.

Quelques années plus tard, avec son esprit si ouvert et son sens si aigu des nécessités, un des frères du roi Chulalongkorn, le prince Damrong, alors ministre de l'Intérieur, voyant le cheptel bovin siamois ravagé par la peste, résolut de créer à quelque 50 kilomètres de Bangkok, un laboratoire où l'on préparerait du vaccin antivariolique et où l'on s'occuperait de la lutte contre la peste bovine. Ce laboratoire, assez rudimentairement installé, fut confié à un Américain, le Docteur WOOLLEY, qui, pendant plusieurs années, travailla surtout dans ce sens; il y fut remplacé par le regretté Docteur MANAUD, conseiller médical au Ministère de l'Intérieur.

Les quantités de vaccin antivariolique délivrées par ce laboratoire ne furent jamais bien élevées. La renommée du

(1) Causerie faite à la séance.

vaccin de Saïgon faisait au vaccin siamois une rude concurrence et l'esprit du peuple n'était pas encore acquis à la vaccination antivariolique.

Telle fut, brièvement résumée, la première phase de l'histoire des efforts faits dans la création d'un laboratoire au Siam.

*
* *

Un tragique accident allait précipiter les choses : une des filles du prince Damrong ayant été mordue par un chien et n'ayant pu être traitée, mourut de rage dans le courant de l'année 1911. Une telle mort, d'une telle personnalité, devait donner naissance à un mouvement *en faveur de la création d'un I. P.* dont le Docteur MANAUD ne manqua pas de tirer parti.

Une souscription publique et des donations permirent d'en assurer les frais de premier établissement et, dans le courant de l'année 1912, le Docteur MANAUD pouvait demander en France un médecin pour l'I. P. de Bangkok.

M. CALMETTE, dont j'étais alors l'élève, après en avoir conféré avec M. ROUX, voulut bien me désigner pour ce poste, et arrivé à Bangkok en décembre 1912, l'I. P. commençait à fonctionner dans les premiers jours de 1913, solennellement inauguré par le roi actuel, Rama, en présence de toute la cour et des représentants étrangers.

Il entra dans sa phase active.

Dans des locaux tout à fait insuffisants, mais pourvus d'un matériel moderne, le service antirabique, le service antivariolique, le service des sérums et des vaccins, celui des analyses et des recherches commencèrent à fonctionner. L'I. P. établissait son budget, les recettes étant constituées par la vente des sérums et des vaccins auxquels s'ajoutaient des dons reconnaissants de la plupart des malades traités.

Ce que sont les locaux dans lesquels ils fonctionnent encore actuellement, je ne vous dirai rien. Trop étroits, pour les travaux à faire, ne répondant en aucune façon aux desiderata modernes d'un laboratoire, ils ne mériteront que le souvenir ému que l'on doit aux choses du passé, où l'on a peiné dans l'espoir d'un avenir meilleur.

Quant au personnel, sauf un assistant élevé à l'école de

M. YERSIN à Niatran, il fallut le former de toutes pièces ; mais nos collaborateurs, malgré la rudesse du climat et leur propension naturelle à rêver de choses plus irréelles, devinrent bientôt les aides les plus dévoués.

D'autre part, les méthodes thérapeutiques employées empruntant des voies tellement nouvelles, le mystère qui environnait la préparation des médicaments, effrayèrent bien un peu au début, les malades, mais, dans un laps de temps relativement court, la confiance grandit, jusqu'au jour où un brave paysan siamois en parfaite santé, vint demander d'être injecté..., il ne savait pas de quoi.

En même temps, une série de mesures administratives heureuses (vaccination antivariolique rendue obligatoire, essai de vaccination antipesteuse en dehors de Bangkok) vinrent efficacement aider les débuts de l'I. P.

En plein essor, la guerre vint. Notre pauvre Institut sans direction connut une période de stagnation.

Deux services cependant continuèrent à marcher d'une manière parfaite, la section antirabique et la section antivariolique.

Par la suite, le Docteur ARNAUD, de Saïgon, se chargea du laboratoire jusqu'à mon retour fin 1916.

A ce moment, l'entrée en guerre du Siam qui aurait pu tout désorganiser, eut pour nous, en raison du départ des médecins allemands que je remplaçais, cette heureuse conséquence de rattacher l'I. P. à la Croix-Rouge siamoise, à la tête de laquelle se trouvait la reine mère et le prince de Ritsanoulok, prince héritier.

Possédant déjà un hôpital moderne de toute beauté, la Croix-Rouge siamoise avec les puissants moyens dont elle dispose permettait enfin à l'I. P. l'espérance de la réalisation d'un projet depuis longtemps formé.

En octobre 1919, la reine mère mourait et par une délicate pensée filiale, le roi actuel et son frère, le prince héritier, décidèrent la construction d'un nouvel Institut à la mémoire de leur mère. Le terrain fut donné par le roi qui vient d'y ajouter une donation de 250.000 ticaux, soit, au taux du change actuel, près de 1.400.000 francs. Avec un tel patronage et dans un tel but, les souscriptions viennent chaque jour grossir ce chiffre qui permet déjà d'élever les nouveaux bâtiments.

Cependant, tel qu'il fonctionne actuellement, notre laboratoire a déjà montré les services qu'il peut rendre, et fourni les résultats techniques suivants :

La section antirabique a traité, depuis 1913, 970 malades. La mortalité moyenne ressort, déduction faite des morts survenues en cours de traitement, ou moins de 15 jours après la fin du traitement, à 0,103 o/o. L'année 1914-1915 (l'année siamoise va du 1^{er} avril au 31 mars de l'année suivante) ayant seule donné 0,81 o/o, toutes les autres ayant eu une mortalité (même non rectifiée) nulle.

Il est à signaler que toutes les morsures traitées sont, dans l'immense majorité des cas, des morsures graves faites sans interposition de vêtements et souvent à la face, surtout chez les jeunes enfants. De plus, la virulence de la rage des rues semble particulièrement exaltée au Siam, puisqu'il nous a été donné d'observer un cas non traité, qui sera publié ailleurs, et dans lequel l'incubation n'a été que de six jours avec mort au huitième.

Aussi, nous avons dû, dès le début du fonctionnement du service, instituer un traitement renforcé, commençant par des moelles de huit, sept, arrivant dès le cinquième jour à des moelles de deux et finissant, dans les cas graves, par des moelles de un jour. Cette manière de procéder n'a amené aucun incident fâcheux et nous n'hésiterions pas, si nos statistiques soigneusement contrôlées par l'examen des personnes traitées ou les nouvelles qu'on en reçoit trois mois après la fin du traitement, devenaient moins bonnes, à donner du virus fixe à la fin du traitement et du n° 1 beaucoup plus tôt.

Dans les cas de rage humaine déclarée que nous avons pu observer, le symptôme démangeaison si bien noté chez l'animal rabique, nous a paru constituer un des symptômes prémonitoires les meilleurs et les plus fidèles.

*
* *

La section du vaccin antivariolique a délivré 607.638 tubes, soit près de 10.000.000 de doses depuis 1913.

Rien de particulier dans la préparation de ce vaccin, sinon que la méthode CALMETTE — emploi des buffles — et passage lapin-

bufflesse, bufflesse-lapin, permet, au Siam comme ailleurs, d'obtenir un vaccin d'une force régulièrement parfaite.

Dans certains Instituts vaccinogènes d'Extrême-Orient, celui de Java par exemple (je ne parle pas des Instituts français), une méthode assez semblable, mais plus compliquée, est employée, sans donner, semble-t-il, des résultats équivalents.

Un point qui, dans les pays chauds, prend, à mon sens, une importance particulière pour la conservation et l'expédition du vaccin antivariolique consiste à très peu diluer la lymphé vaccinale. La proportion de un de pulpe par deux de glycérine, paraît constituer le maximum de dilution.

*
* *

En pleine épidémie de peste et de choléra, à l'exclusion ou presque, de toutes autres mesures prophylactiques adjacentes, des vaccinations antipesteuses et anticholériques ont été faites sur une grande échelle acquérant ainsi la valeur d'une expérience de laboratoire : les résultats en ont été de tous points excellents. En 1918-1920, 6.240 doses de vaccin antipesteux, 74.500 doses de vaccin anticholérique ont été préparées.

Je ne signalerai pour mémoire que quelques cas de vaccination antityphique, la préparation de certains vaccins autogènes et l'emploi sur une assez large échelle du vaccin antigonococcique, sans résultat appréciable dans les cas d'urétrite localisée, avec résultat assez bon, au contraire, dans les cas de généralisation gonococcique.

Les analyses et les recherches ont porté principalement sur la tuberculose, la peste, le choléra, la syphilis, la bronchite fusospirillaire, l'helminthiase, la pneumoentérite du porc. Parmi les sérums aucune remarque particulière, si ce n'est l'excellence du sérum antivenimeux dont les résultats, si frappants pour tous, et surtout dans les morsures par colubridés, ont été pour nous dans les débuts la meilleure réclame.

Dans les conditions actuelles, la préparation des différents vaccins et le travail général du laboratoire ne sont pas choses aisées. Les nouveaux locaux en construction faciliteront singulièrement notre tâche. Les plans de ces bâtiments ont été faits en collaboration avec M. HEALEY, architecte anglais de la Croix-Rouge siamoise.

Le futur Institut Pasteur constituera pour un pays comme le Siam une ruche tout à fait moderne que pourraient lui envier beaucoup de vieux Etats européens.

Il faudra ensuite la peupler d'abeilles, mais que ne peut-on espérer avec l'aide morale si puissamment efficace que l'on sent toujours accueillante dans cette maison, où, déjà, un jeune Siamois vient se pénétrer de nos méthodes et de notre esprit national.

Communications

La fièvre aphteuse au Maroc

L'importance de la médication toni-cardiaque

Par H. VELU

En 1913, au cours d'une épizootie de fièvre aphteuse ayant sévi pendant toute la saison chaude, du mois de mai au mois d'octobre, nous avons eu l'occasion de relever un certain nombre d'observations intéressantes relatives aux modalités cliniques de l'affection.

L'épizootie actuelle nous a permis de les vérifier et de les compléter en ce qui concerne la thérapeutique.

La fièvre aphteuse est connue depuis longtemps au Maroc où les indigènes la désignent sous le nom de « Bou Jder » ou de « Bou Jedri », terme générique qui englobe toutes les affections éruptives contagieuses : la clavelée, la variole, le cow-pox, la variole aviaire, etc. Elle est généralement bénigne chez les ruminants ; cependant, les Marocains ont conservé le souvenir d'une épizootie qui, il y a une vingtaine d'années, aurait entraîné une mortalité assez considérable. Il faut tenir compte, dans l'appréciation de ces faits, des variations de la réceptivité avec l'état général, l'âge, l'espèce, etc.

Il est facile de constater que les bovins, fatigués par des déplacements longs et pénibles, dans des conditions hygiéniques mauvaises, pour se rendre à des marchés éloignés ou au port d'embarquement, contractent toujours la fièvre aphteuse sous des formes plus graves que les animaux en stabulation ; les cas de mort ne sont pas rares ; la convalescence est toujours longue. Il en est de même pour les porcs entassés dans les entreponts des bateaux mal aménagés pour de longues traversées.

D'une manière générale, la fièvre aphteuse semble bénigne

chez les ruminants. L'épizootie actuelle s'est cependant traduite à Casablanca par une notable diminution de la production laitière des troupeaux de chèvres espagnoles qui alimentent la ville.

Les jeunes à la mamelle se sont montrés beaucoup plus réceptifs et beaucoup plus sensibles que les adultes. Les veaux, les agneaux succombent en grand nombre et aux formes septicémiques avant l'apparition des lésions buccales ou digitées.

Chez les adultes, la fièvre aphteuse se traduit par des lésions discrètes des onglons qui entraînent une boiterie très légère durant trois ou quatre jours au plus, et par les lésions typiques des lèvres et de la langue qui produisent un peu d'anorexie et de dysphagie pendant deux ou trois jours. Ces dernières lésions perdent très vite leurs caractères spécifiques et ressemblent alors aux plaies banales provoquées par les fourrages durs et coupants. Cependant, on évite facilement les erreurs de diagnostic si l'on prend soin d'examiner tous les animaux d'un troupeau infecté ; on rencontre alors des aphtes caractéristiques et on peut les suivre à tous les stades de leur évolution. Les localisations sur la mamelle sont très rares ; nous ne les avons observées que sur quelques vaches. Nous avons eu, par contre, la chance de rencontrer deux gazelles avec des lésions buccales. La durée de la maladie ne dépasse jamais un septenaire, puis tout rentre dans l'ordre sans qu'à aucun moment on ait observé des troubles graves de la santé. Les indigènes qui n'élèvent pas de porcs n'attachent aucune importance à cette affection qui, bien souvent, passe inaperçue.

Chez le porc, le virus se montre doué d'un pouvoir pathogène considérable. Les adultes (mâles et nourrices) ne font que des localisations buccales, mammaires ou digitées, le plus souvent sans gravité. En 1913, les lésions du pied se sont montrées plus graves, parce que les animaux étaient au régime exclusif de la pâture ; chez les jeunes, au contraire, la maladie se présente sous des formes très variées, *souvent septicémiques*, d'une gravité exceptionnelle :

- a) *Forme buccale*, avec aphtes plus ou moins confluent des lèvres, de la langue, des gencives ;
- b) *Localisation digitée*, avec congestion du bourrelet onguéal, aphtes de l'espace interdigité, décollement, nécrose et très souvent chute des onglons (40 0/0 des cas environ) ;

c) *Forme digestive*, avec symptômes généraux graves et lésions de gastro-entérite typiques ;

d) *Forme pulmonaire*, avec trachéo-bronchite diffuse et noyau de pneumonie.

Dans toutes les épizooties graves, la grosse mortalité doit être attribuée aux lésions cardiaques. Nous avons déjà signalé le fait à l'occasion de l'épizootie de 1913 (1). Nous avons eu l'occasion de le vérifier au cours de l'épizootie actuelle. Bon nombre de porcelets, de veaux et même parfois de bovins adultes meurent de syncope cardiaque.

La mort survient sans symptômes prodromiques. Les animaux meurent subitement lorsque le cœur est obligé de fournir un effort, pendant la digestion, pendant les heures chaudes de la journée, pendant les déplacements pour aller au pâturage.

La mort arrive par syncope. Les animaux s'arrêtent, anxieux, présentent parfois des tremblements ou de la faiblesse de l'arrière-main et tombent. Ce ne sont pas d'ailleurs ceux qui paraissent les plus touchés par la maladie qui succombent ainsi, les plus amaigris ou ceux ayant les lésions buccales les plus graves. Ce sont parfois des animaux dont l'état général ne laisse rien à désirer et dont les lésions digitées ou buccales sont en bonne voie de guérison.

A l'autopsie, on rencontre une lésion constante, celle qui a été décrite par KITT et caractérisée par lui sous le nom de « cœur tigré ». Elle semble tout aussi typique que l'aphte. Elle consiste, rappelons-le, en une myocardite parenchymateuse interstitielle et se traduit, microscopiquement, par l'existence de petites stries blanchâtres ou d'un piqueté, ou même de zones plus ou moins irrégulières, n'intéressant d'ailleurs pas l'épaisseur entière du myocarde ; le cœur est toujours arrêté, flasque, en diastole.

Dans ces cas, qui sont très fréquents chez les porcelets sevrés, le traitement de l'aphte devient secondaire. Les toniques du cœur sont beaucoup plus indiqués. Nous avons essayé l'huile camphrée et les résultats ont été tout à fait encourageants. En voici un exemple : dans une exploitation importante, comptant plus de 10.000 porcins, le traitement a été appliqué par M. le vétérinaire CAPEAU sur un lot de 200 porcelets qui, seuls dans l'exploitation, présentaient des lésions cardiaques.

(1) H. VELU. *Notice sur les maladies épizootiques au Maroc*, 1915.

Au cours de la première série d'injections, deux porcelets sont morts de syncope après s'être violemment débattus pendant l'intervention, mais la mortalité a été complètement arrêtée dès le lendemain, alors qu'elle était de quatre ou cinq par jour auparavant.

Dans un article récent, M. le Professeur Moussu indiquait les avantages de la médication toni-cardiaque (1). Sans vouloir en faire un spécifique de la fièvre aphteuse il semble indiqué d'y avoir fréquemment recours au Maroc, chez les porcelets, surtout en raison de la fréquence et de la gravité des lésions cardiaques qu'ils présentent et notamment au moment de l'aphtisation.

Laboratoire de recherches du service de l'élevage.

Sur un petit foyer de paludisme reconnu pendant les années 1919-1920 au centre d'aviation maritime de Saint-Raphaël (Var)⁽²⁾

Par A. OLIVEAU

Nous voyons la preuve de l'existence de ce foyer dans l'ensemble suivant : 1^o identification de cas de première invasion ; 2^o apport de virus frais ; 3^o présence en abondance d'*Anopheles maculipennis* ; 4^o circonstances de lieu et de climat favorables.

1^o *Cas de paludisme de première invasion.* — Les quinze observations résumées dans le tableau suivant sont très démonstratives.

(1) MOUSSU. La fièvre aphteuse. *Recueil d'Alfort*, 15 avril 1915, mai 1920, p. 193.

(2) Nous devons remercier ici MM. DEFRESSINE, médecin en chef de la marine, VAILLANT, médecin-major de 1^{re} classe des troupes coloniales et M. le médecin principal LEGENDRE, sous les auspices de qui nous publions ce travail.

Les recherches cliniques ont été en grande partie faites par nos camarades de la marine ARRIGHI, BOSSE, TRIAUD, TISSERAND.

Observations	Age	Origine	Présence au centre depuis	Première manifestation franche	Parasite	Séjours coloniaux
1. Long. .	21 ans	Vannes	mars 19	août 15	<i>P. vivax</i>	Néant
2. Le Gr. .	19 —	Lorient	avril 19	août 19	id.	id.
3. Coiq. .	20 —	Montauban	juillet 19	15 jours après son arrivée	id.	id.
4. Mallet .	19 —	Cherbourg	2 juillet 19	17 juil. 19	id.	id.
5. Rial. .	21 —	Nantes	1 ^{er} juil. 19	id.	id.	id.
6. Et. . .	20 —	Cherbourg	id.	id.	<i>P. clinique</i>	id.
7. Lau . .	21 —	Laon	id.	id.	id.	Néant. Sé- jour à Brin- disi en 1917
8. Poë. .	21 —	Lorient (quar- tier Meuville)	30 juin 19	sept. 19	<i>P. vivax</i>	Néant
9. Car. .	21 —	Loctudy	avril 19	août 20	id.	id.
10. Trév. .	20 —	Bordeaux (vil.)	décemb. 19	sept. 20	id.	id.
11. Car . .	20 —	Rodez	id.	id.	id.	id.
12. Staquet.	21 —	Rosendaël	février 20	août 20	id.	id.
13. Br. . .	20 —	Lorient Port- Louis	décemb. 19	id.	id.	id.
14. Dalon .	21 —	Cannes	mai 19	id.	id.	id.
15. Le Bot. .	21 —	Plougastel	décemb. 19	juillet 20	id.	id.

Ces malades n'avaient jamais résidé en pays palustre. Le séjour de « Lau. » (observation 7) à Brindisi, deux ans avant l'apparition des accès, n'avait été marqué par aucune indisposition.

Particularité intéressante : les observations 4, 5, 6, 7, sont celles de quatre cas d'infection simultanée et grave chez quatre voisins de poste : les troubles digestifs ouvrirent la scène et donnèrent le change, ces hommes furent d'abord soignés pour « empoisonnement alimentaire ». Le paludisme fut reconnu par la suite.

2° *Réservoirs de virus.* — Il est constitué dans la région par de nombreux contingents de troupes noires et jaunes. Plus dangereux pour nous a été le passage au Centre, en 1919, de 70 marins très impaludés sur les côtes de Grèce ou dans les îles de la mer Egée : l'effectif de ces paludéens a été constamment de 50 environ. Formes parasitaires observées chez eux : *P. vivax* 94 o/o, *P. falciparum* 6 o/o.

A ces paludéens qui connaissent leur maladie, ajoutons les paludéens contaminés sur place, et nouvellement. Si leur paludisme ne débute pas par des symptômes à grand fracas, ces hommes, ignorants du caractère sérieux et épidémique d'indis-

positions éphémères, négligent de les signaler au médecin. Nous avons pu surprendre le fait d'une contamination favorisée entre deux voisins par cette ignorance : de deux malades en même temps reconnus atteints de paludisme primaire, l'un était porteur dans son sang d'une grande quantité de parasites qui persistaient en dehors de tout accès. Ces deux hommes ne venaient pas à la visite pour la fièvre, mais l'un pour des maux de tête, l'autre pour des troubles digestifs.

3° *Conditions de lieu et de climat.* — Nos constructions sont établies proches de l'embouchure d'une petite rivière « l'Argens », dans des terrains sablonneux et plats gagnés sur la mer. Des inondations fréquentes, des pluies souvent torrentielles y forment des marécages et d'innombrables petits ruisseaux. Cette plaine vaste s'épanouit à l'orée d'un couloir des « Maures » orienté du N.-W. au S.-E. ; il en résulte que la plaine est souvent balayée par des vents rapides, le Mistral par exemple, qui disséminent dans toute son étendue les insectes qui naissent en un point. Ceux-ci trouvent, pour leur reproduction, les meilleures conditions de température et d'humidité ; en effet, à des pluies abondantes succèdent des périodes de grosse chaleur : c'est ainsi qu'en juin 1919 on a noté une température moyenne absolue de 19°2 et 263 mm. d'eau pour cinq jours de pluie. En juillet de la même année une température moyenne absolue de 20°2 et 10 mm. d'eau pour trois jours de pluie.

La présence de l'anophèle dans la région avait été signalée dès 1915 par LEGER. Nous avons retrouvé au printemps de cette année, d'abord le moustique adulte, ensuite dans les eaux stagnantes du Centre et de ses abords la larve caractéristique que nous avons pu cultiver. Le moustique adulte, à l'entrée du printemps, se trouvait en abondance dans les chambres d'officiers. Le premier individu trouvé était posé dans un coin sombre de la chambre du médecin ; il fut identifié à Toulon, au laboratoire de bactériologie du 5^e arrondissement maritime, par DEFRESSINE, qui indiqua *Anopheles maculipennis*.

Dans la même chambre presque toujours inoccupée, dans l'étage moyen de l'armoire, d'autres moustiques adultes de la même famille s'étaient, au nombre d'une cinquantaine environ, réfugiés pour hiverner.

En résumé, apport de virus frais dans une région marécageuse et chaude peuplée d'anophèles, agglomération de 500

hommes, telles sont les conditions de formation du petit foyer palustre que nous avons pu observer. L'effort prophylactique a consisté en travaux d'assèchement, en quininisation préventive, en l'isolement, autant que faire se pouvait, des paludéens reconnus. Cet effort a été insuffisant, il s'est heurté aux difficultés de reconnaître dès le début les cas de première invasion pour les isoler et les traiter, et, en ce qui concerne la lutte contre les moustiques, aux conditions d'isolement où se sont trouvées dans leur action, les autorités maritimes du Centre, qui n'ont pu traiter par pétrolage qu'une infime partie de la plaine infectée.

Actuellement viennent d'être signalés, dans la population civile, plusieurs cas d'impaludation sur place. La question prend ainsi de l'ampleur. Nous ne croyons pas que le paludisme ait été porté à l'intérieur par nos malades de l'aviation : en effet, nous avons visité, pour les soigner, beaucoup de familles qui habitent dans un rayon de 800 m. autour du centre d'aviation, familles de soldats et de marins pour la plupart ; nous n'y avons constaté qu'un seul cas de paludisme, celui de l'enfant d'un officier colonial ; cet enfant avait été impaludé en Corse.

Il serait intéressant de savoir si la forme parasitaire observée chez les malades civils est la même que celle de nos malades, ce qui n'a pu encore être déterminé. D'autre part, la question du paludisme n'est pas nouvelle dans la région : vers 1887, de vastes travaux d'assèchement et la construction du port de Saint-Raphaël furent commencés. L'auteur d'un commentaire de l'époque signale, dans son compte rendu des premières délibérations qui aboutirent à l'entreprise de ces travaux, que parmi les motifs envisagés se trouvait celui-ci : « Fréjus n'est plus cette « ville autrefois si florissante par son commerce et la fertilité « de son territoire ; son port s'est changé en lieu marécageux « dont les exhalaisons altèrent la santé des habitants ». Un des résultats des mesures prises fut le désencombrement de l'hôpital de Fréjus.

Il y a 140 ans l'administration régionale, réunissant à des volontés d'exploitation un désir d'assainissement, aboutit à faire entreprendre des travaux qui l'ont honorée.

La question se pose aujourd'hui dans les mêmes termes devant notre administration centrale, qui, mieux éclairée, peut entrer dans la tradition léguée par sa devancière.

Fréquence des formes latentes de piroplasmose bovine au Maroc

Par L. BALOZET

La piroplasmose bovine du Maroc, étudiée par VELU (1), est une maladie très fréquente dans les régions situées au pied du Moyen Atlas, bien irriguées, et où par conséquent la végétation est abondante et les Ixodins particulièrement nombreux.

La maladie atteint rarement, et d'une façon bénigne, les bovi-

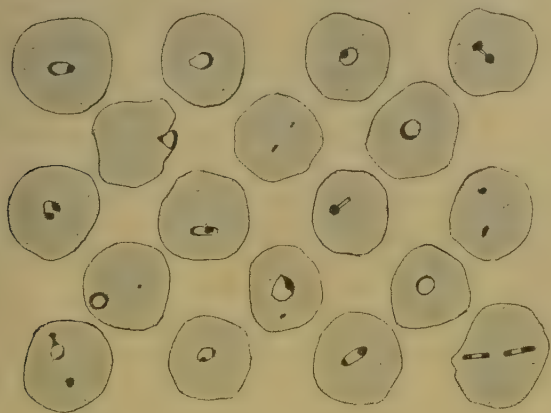


Fig. 1. — Piroplasmes des bovidés, au Maroc. Formes d'infection latente.

dés de la région. Elle est au contraire fréquente et souvent mortelle pour les animaux amenés des autres régions, surtout de la montagne. Ainsi le troupeau de l'intendance militaire, composé d'animaux étrangers qui se renouvellent incessamment, a des pertes fréquentes dues à la piroplasmose.

De nombreux examens du sang de bovidés ne présentant aucun symptôme pathologique nous ont permis de constater la présence de piroplasmes chez 40 o/o de ces animaux. Les para-

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, n° 8, 1915.

sites sont rares : 1 pour 5 à 10 champs. Ils appartiennent tous (fig. 1) aux formes bacillaires, ovalaires, annulaires ou en points décrits par VELU et pouvant être rapprochés de *Theileria parva*, *mutans* ou *annulata*, des piroplasmes bacilliformes d'Indochine (SCHEIN), ou d'Algérie (SOULIÉ et REIG).

Les bovidés de certains territoires du Maroc sont donc susceptibles d'héberger d'une façon permanente les piroplasmes et de servir de réservoir de virus. Ils acquièrent une immunité, qui paraît strictement spécifique, à l'égard des hématozoaires de la région. Cette immunité est relative et peut disparaître sur les animaux débilités et surmenés.

Nous avons constaté, sur les animaux atteints de piroplasmose

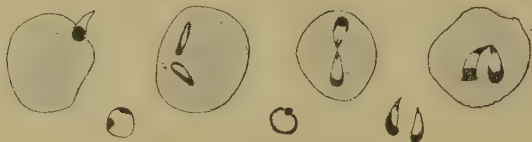


Fig. 2. — Piroplasmose aiguë.

aiguë, l'association aux formes précédentes, de formes en poires bigéminées (fig. 2) qui peuvent devenir très nombreuses (20 o/o des parasites). Semblable association a été signalée à Madras (CHRISTOPHERS), au Japon (MIYAJIMA et SHIBAYAMA), et en Indochine (SCHEIN). Le fait de rencontrer dans la piroplasmose marocaine, des formes en poires bigéminées dans les périodes aiguës de la maladie, doit être rapproché des observations de SCHEIN, qui a remarqué dans la piroplasmose bacillaire en Indochine, que les formes en poires bigéminées apparaissent d'une façon transitoire sur les animaux inoculés de peste bovine au moment où la réaction thermique atteint son maximum (1).

(1) SCHEIN. Observations sur la piroplasmose des bovidés de l'Indochine et constatation de piroplasmose chez les buffles. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXII, n° 12, p. 1005.

Une nouvelle station de Phlébotomes en France

Par J. MANSION

Au mois de juillet 1911, en juillet et août 1912, P. AUBERT capturait des Phlébotomes à Saint-Cyr au Mont-d'Or, au N.-O. de Lyon (1). Cette découverte d'une nouvelle station de Phlébotomes en France venait après les observations de BLANCHARD, dans les Alpes-Maritimes, et de ROYERS, dans la Savoie et le Dauphiné. Des stations nouvelles de ces Diptères furent ensuite reconnues en divers points de la France continentale (2).

Je puis citer aujourd'hui une autre localité située dans la banlieue S.-E. de Lyon : Bron-Village (Rhône).

Le 18 août 1920, dans une salle du rez-de-chaussée d'une villa isolée (Avenue Pierre-Allard, Bron), j'ai senti au bras droit une vive piqûre qui me rappela immédiatement les piqûres de Phlébotomes. Le 19 août, lisant auprès de la fenêtre, dans la même salle, à 6 h. du soir, et dans une bonne lumière, bien que le ciel soit orageux, l'atmosphère humide et lourde, j'ai senti une piqûre à la main gauche, au-dessous de l'articulation du petit doigt. L'insecte qui s'envola m'a paru être un Phlébotome. Une demi-heure après, nouvelle piqûre, très vive, *presque au même endroit*. Parmi les poils du bord externe de la main gauche, je vis un petit moustique grisâtre, le rostre enfoncé dans la peau, le corps et les ailes perpendiculaires à la surface de la main. Je le pressai doucement et le capturai. C'était une femelle de Phlébotome, grise, très peu velue. La douleur ne persista que pen-

(1) AUBERT (P.), *Lyon Médical*, 6 oct. 1912, t. II, n° 40, pp. 580-583 ; novembre 1912, t. II, n° 46, pp. 850-853.

(2) BLANCHARD (R.), *Archiv. de Parasitologie*, 1909, t. XIII, p. 303 ; *Bull. Soc. Entom. Fr.*, 9 juin 1909, n° 11, pp. 192-195. ROYERS, *Méd. Orient.*, 1911, p. 318. LESNE (P.), *Bull. Soc. Entom. Fr.*, 1909, p. 333, et 24 déc. 1912, p. 410. LANGERON (M.), *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1916, t. IX, p. 573, et 11 fév. 1919, p. 54. LEGENDRE (A.), *C. R. Soc. de Biologie*, 8 janv. 1916, t. LXXIX, p. 25. VILLENEUVE (J.), *Bull. Soc. Entom. Fr.*, 27 févr. 1918, p. 96, et 22 janvier 1919, p. 54.

Il y a peu de ressemblance entre ces données, et il est assez embarrassant de tirer une conclusion de ces chiffres. Constatant que les caractéristiques établies par FRANÇA sont celles d'un seul échantillon de *Ph. papatasi*, pris *en copulation*, dans le Sud-Oranais, et que, d'autre part, les données de la femelle étudiée ici ne correspondent pas à celles qui sont fournies pour les femelles des autres espèces, il faut avouer simplement que nous ne connaissons pas encore les caractères spécifiques permettant la détermination d'une femelle de Phlébotome. Enfin, il ne me paraît pas suffisant d'observer que c'est *Phlebotomus papatasi* (?) qui a toujours été signalé, jusqu'ici, dans nos régions, pour étiqueter mon échantillon : *Phlebotomus papatasi*.

M. ROUBAUD.— Aux différentes localités françaises déjà connues comme lieu d'élection de Phlébotomes, il conviendrait d'ajouter aussi Clermont-Ferrand. Voici déjà longtemps (juillet 1906), j'ai été piqué par des Phlébotomes ♀ dans le centre de cette ville, et je conserve dans la collection de l'Institut Pasteur un individu ♀ provenant de cette localité. Ce specimen se rapproche beaucoup, notamment par sa teinte grisâtre, de l'insecte signalé par M. MANSION. Il paraît certainement bien différent des *Ph. papatasi* que je possède de l'Afrique du Nord et du Soudan. Aussi les réserves faites par M. MANSION relativement à l'identification uniforme des espèces françaises me paraissent-elles très justifiées.

Nodosités juxta-articulaires chez les indigènes d'Algérie

Par H. FOLEY et L. PARROT

Les nodosités juxta-articulaires répondant au type clinique et anatomo-pathologique décrit par JEANSELME chez les indigènes de la presqu'île indochinoise existent en Algérie. On peut même dire qu'elles y sont assez fréquentes : de 1906 à 1914, l'un de nous, sans les avoir systématiquement recherchées, en observe

dix cas parmi les consultants de l'infirmier indigène de Beni-Ounif de Figui (Sud-Oranais); de 1908 à ce jour, dix autres cas sont fortuitement constatés dans le département de Constantine (Hauts-Plateaux et steppe présaharien). De ces vingt observations (1), dont le détail paraîtra avec des photographies dans le prochain fascicule des *Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord*, nous voudrions dégager quelques remarques générales.

En Algérie, les nodosités juxta-articulaires se rencontrent avec une même fréquence chez tous les indigènes, sans distinction de race, de sexe, de mœurs ou de profession. Arabes ou Berbères, blancs ou négroïdes, nomades ou sédentaires, cultivateurs, artisans ou boutiquiers, hommes ou femmes en sont également atteints. Cette première constatation ne permet pas de partager l'opinion de L.-R. MONTEL, suivant laquelle ces lésions seraient l'apanage des individus de race colorée (2), ni de retenir l'influence étiologique signalée par JEANSELME, qui voit dans les frottements ou irritations mécaniques répétés et dans la position accroupie familière aux indigènes des pays exotiques, une explication possible de leur développement et de leur localisation. Nous nous rangeons entièrement, à cet égard, à l'avis exprimé par POUPELAIN (3).

Au point de vue clinique, les nodosités des indigènes algériens offrent tous les caractères que JEANSELME attribue aux tumeurs indochinoises (4). Très rares au-dessous de 30 ans, elles se rencontrent de préférence chez des sujets qui approchent de la quarantaine ou qui l'ont dépassée. Elles sont souvent multiples et, en ce cas, d'une symétrie remarquable. Elles siègent au voisinage des articulations, principalement à la face postérieure du coude (région olécrânienne), comme l'indique H. Gros, ou en arrière des grands trochanters. Nous les avons vues aussi au niveau des ischions, de la région sacro-coccygienne, de l'épine iliaque postéro-supérieure, des tubérosités du tibia, de la tête

(1) Rappelons que H. Gros en signalait une « dizaine » de cas en 1907 sur 12.000 malades indigènes de Kabylie (Cf. *Bull. Méd. de l'Algérie*, 15 mars 1907, n° 5, et *Arch. f. Schiff's u. Tropen Hyg.*, t. XI, 1907, pp. 552-557).

J. BRAULT a publié aussi plusieurs observations de nodosités (*Janus*, août 1910 et *Prov. méd.*, 20 juillet 1911).

(2) Ce *Bulletin*, t. XIII, 1920, n° 7, p. 554.

(3) Ce *Bulletin*, t. XIII, 1920, n° 7, p. 549.

(4) JEANSELME et RIST, *Précis de Pathologie exotique*, pp. 734-738.

Il y a peu de ressemblance entre ces données, et il est assez embarrassant de tirer une conclusion de ces chiffres. Constatant que les caractéristiques établies par FRANÇA sont celles d'un seul échantillon de *Ph. papatasi*, pris *en copulation*, dans le Sud-Oranais, et que, d'autre part, les données de la femelle étudiée ici ne correspondent pas à celles qui sont fournies pour les femelles des autres espèces, il faut avouer simplement que nous ne connaissons pas encore les caractères spécifiques permettant la détermination d'une femelle de Phlébotome. Enfin, il ne me paraît pas suffisant d'observer que c'est *Phlebotomus papatasi* (?) qui a toujours été signalé, jusqu'ici, dans nos régions, pour étiqueter mon échantillon : *Phlebotomus papatasi*.

M. ROUBAUD.— Aux différentes localités françaises déjà connues comme lieu d'élection de Phlébotomes, il conviendrait d'ajouter aussi Clermont-Ferrand. Voici déjà longtemps (juillet 1906), j'ai été piqué par des Phlébotomes ♀ dans le centre de cette ville, et je conserve dans la collection de l'Institut Pasteur un individu ♀ provenant de cette localité. Ce specimen se rapproche beaucoup, notamment par sa teinte grisâtre, de l'insecte signalé par M. MANSION. Il paraît certainement bien différent des *Ph. papatasi* que je possède de l'Afrique du Nord et du Soudan. Aussi les réserves faites par M. MANSION relativement à l'identification uniforme des espèces françaises me paraissent-elles très justifiées.

Nodosités juxta-articulaires chez les indigènes d'Algérie

Par H. FOLEY et L. PARROT

Les nodosités juxta-articulaires répondant au type clinique et anatomo-pathologique décrit par JEANSELME chez les indigènes de la presqu'île indochinoise existent en Algérie. On peut même dire qu'elles y sont assez fréquentes : de 1906 à 1914, l'un de nous, sans les avoir systématiquement recherchées, en observe

dix cas parmi les consultants de l'infirmier indigène de Beni-Ounif de Figuig (Sud-Oranais); de 1908 à ce jour, dix autres cas sont fortuitement constatés dans le département de Constantine (Hauts-Plateaux et steppe présaharien). De ces vingt observations (1), dont le détail paraîtra avec des photographies dans le prochain fascicule des *Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord*, nous voudrions dégager quelques remarques générales.

En Algérie, les nodosités juxta-articulaires se rencontrent avec une même fréquence chez tous les indigènes, sans distinction de race, de sexe, de mœurs ou de profession. Arabes ou Berbères, blancs ou négroïdes, nomades ou sédentaires, cultivateurs, artisans ou boutiquiers, hommes ou femmes en sont également atteints. Cette première constatation ne permet pas de partager l'opinion de L.-R. MONTEL, suivant laquelle ces lésions seraient l'apanage des individus de race colorée (2), ni de retenir l'influence étiologique signalée par JEANSELME, qui voit dans les frottements ou irritations mécaniques répétés et dans la position accroupie familière aux indigènes des pays exotiques, une explication possible de leur développement et de leur localisation. Nous nous rangeons entièrement, à cet égard, à l'avis exprimé par POUPELAIN (3).

Au point de vue clinique, les nodosités des indigènes algériens offrent tous les caractères que JEANSELME attribue aux tumeurs indochinoises (4). Très rares au-dessous de 30 ans, elles se rencontrent de préférence chez des sujets qui approchent de la quarantaine ou qui l'ont dépassée. Elles sont souvent multiples et, en ce cas, d'une symétrie remarquable. Elles siègent au voisinage des articulations, principalement à la face postérieure du coude (région olécrânienne), comme l'indique H. Gros, ou en arrière des grands trochanters. Nous les avons vues aussi au niveau des ischions, de la région sacro-coccygienne, de l'épine iliaque postéro-supérieure, des tubérosités du tibia, de la tête

(1) Rappelons que H. GROS en signalait une « dizaine » de cas en 1907 sur 12.000 malades indigènes de Kabylie (Cf. *Bull. Méd. de l'Algérie*, 15 mars 1907, n° 5, et *Arch. f. Schiffs u. Tropen Hyg.*, t. XI, 1907, pp. 552-557).

J. BRAULT a publié aussi plusieurs observations de nodosités (*Janus*, août 1910 et *Prov. méd.*, 20 juillet 1911).

(2) Ce *Bulletin*, t. XIII, 1920, n° 7, p. 554.

(3) Ce *Bulletin*, t. XIII, 1920, n° 7, p. 549.

(4) JEANSELME et RIST, *Précis de Pathologie exotique*, pp. 734-738.

du péroné et du dos du pied (interlignes tarso-métatarsiennes). Ce sont tumeurs tout à fait indolores, de consistance très ferme, dure même, donnant au palper la sensation du cartilage, non adhérentes à la peau en général, plus ou moins adhérentes à l'os sous-jacent et aux tissus profonds — arrondies ou ovoïdes, ou encore en forme de plaques ou de « galets » irréguliers, souvent lobulés. Leur volume varie de la grosseur d'un pois à celle d'un œuf de canard.

Leur évolution est fort lente. Arrivées à un certain état de développement, elles subsistent sans modifications notables pendant des années, ne présentant d'autre inconvénient pour le porteur que d'être gênantes ou disgracieuses. Elles paraissent pouvoir subir une évolution spontanée qui, après une longue période, aboutit à l'élimination de leur contenu par un processus de ramollissement, d'ulcération et de suppuration, rappelant celui des gommes syphilitiques. L'un de nous a été une fois témoin de cette évolution, d'ailleurs notée par JEANSELME ; nous l'avons relevée une autre fois dans les antécédents d'un malade, porteur de nodosités nombreuses. Disons enfin que, dans un cas, l'ablation d'une tumeur a été suivie d'une récurrence *in situ* constatée 8 ans après.

Au point de vue étiologique, nous ne saurions admettre avec J. BRAULT (1) que les nodosités juxta-articulaires « ne sont pas justiciables d'une étiologie univoque, mais renferment des cas d'origine quelque peu disparate » ; l'affection, chez nos indigènes, est trop nettement définie et par ses localisations électorales et par ses caractères physiques ou évolutifs pour qu'elle puisse relever de différentes causes.

L'hypothèse de l'origine parasitaire des nodosités juxta-articulaires, tenue pour vraisemblable par JEANSELME, sembla un moment vérifiée par la découverte du *Discomyces Carougeau*. Malheureusement, outre que ni JEANSELME, ni BRUMPT, ni JOYEUX, ni J. BRAULT, ni COMMES n'ont pu déceler aucun microorganisme (bactérie ou champignon) en un grand nombre de tumeurs, PINOY a mis en doute l'existence même de ce *Discomyces* « déviné » par GOUGEROT « sans coloration » (2).

L'assimilation des nodosités aux tophus goutteux doit être

(1) *Prov. Méd.*, 20 juillet 1911 et *Bull. Soc. de path. exotique*, t. IX, 1916, n° 6, p. 343.

(2) Ce *Bulletin*, t. IX, 1916. n° 4, p. 214.

écartée d'emblée : jamais elles ne s'accompagnent de douleurs ni des manifestations, articulaires ou autres, propres à la diathèse urique. Au surplus, la goutte n'existe pas chez les indigènes ruraux qui forment notre clientèle.

L'influence de la syphilis mérite d'être sérieusement envisagée. Nous notons, comme POPELAIN et comme L.-R. MONTEL (1), la fréquente coexistence de lésions secondaires et de nodosités chez nos malades, des avortements multiples et une mortalité infantile importante dans leurs antécédents. Dans un cas, le traitement mercuriel a été suivi d'une diminution manifeste du volume des tumeurs. Il nous a été toutefois impossible, jusqu'à présent, d'établir la chronologie exacte de l'infection spécifique et de l'apparition des nodosités — et surtout de conclure à un rapport de causalité, en raison de l'extrême fréquence de la vérole parmi les populations indigènes de l'Algérie.

Institut Pasteur d'Algérie.

(1) Ce *Bulletin*, t. XIII, 1920, p. 556.

Mémoires

Les réactions cellulaires sanguines au cours du typhus exanthématique

Par H.-J. CAZENEUVE

Les réactions cellulaires sanguines au cours du typhus exanthématique ont été peu étudiées en France. Les seuls travaux qu'il nous ait été possible de lire sur ce sujet, celui de M. G. STEFANOPOULO et celui de R.-J. WEISSENBACH, présentent des opinions assez différentes.

M. G. STEFANOPOULO (1) dans 35 cas de typhus survenus à Alexandrie durant l'hiver 1916-1917, a observé de l'hyperleucocytose (14.000 globules blancs en moyenne par mm^3), avec augmentation du nombre des grands mononucléaires (18 à 20 o/o), diminution des polynucléaires et rareté extrême des éosinophiles. Il cite les avis assez divergents de plusieurs auteurs, LIMBECK, LOVE, SLATINEANO et GALESESCO, LUCKSH, MICHAUD, HORT, JEANNERET et MINKINE.

R.-J. WEISSENBACH (2) sur 10 cas survenus en France, en janvier et février 1919, dans un centre de rapatriement de prisonniers revenant d'Allemagne, a noté dans 3 cas mortels une hyperleucocytose de 30.000 globules blancs par mm^3 , une polynucléose neutrophile élevée (95 polynucléaires neutrophiles pour 100 globules blancs); dans 7 cas de gravité moyenne terminés par la guérison, une hyperleucocytose moins accentuée (15.000 globules blancs par mm^3), une polynucléose neutrophile modérée

(1) G. STEFANOPOULO, La leucocytose dans le typhus exanthématique, *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. Paris*, 22 mars 1918, p. 323.

(2) R.-J. WEISSENBACH, La formule hémoleucocytaire dans le typhus exanthématique. Sa valeur diagnostique et pronostique, *ibid.*, 11 avril 1919, p. 353.

(82 o/o), la disparition des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Dans aucun cas, il n'a retrouvé la mononucléose citée par HORT et STEFANOPOULO comme caractéristique de la maladie.

En 1916 et 1917, nous avons étudié les réactions cellulaires sanguines de 13 typhiques, isolés dans le lazaret de la marine à Salonique, 6 soldats Serbes, 2 matelots Français, 5 prisonniers Bulgares.

Le diagnostic était basé sur les signes cliniques et l'évolution de la maladie, sur les résultats négatifs des diverses recherches bactériologiques, sur les renseignements et les relations épidémiologiques se rapportant à chaque cas.

La plupart de ces cas furent graves; 10 parvinrent à la guérison sans complications; 3 succombèrent par collapsus cardiaque entre le 12^e et le 15^e jour de l'affection, donnant une mortalité de 23 o/o.

Voici ce qui a été observé :

Le nombre total des globules blancs a toujours été supérieur au taux normal, variant selon les malades de 10.000 à 30.000 par mm³.

Dans les cas terminés par la guérison, l'hyperleucocytose s'est maintenue entre 12.000 et 18.000 globules blancs, augmentant au cours de la maladie. Dans les cas mortels, le nombre des leucocytes a été supérieur à 23.000, atteignant le 12^e jour de la maladie, deux jours avant la mort, dans un cas 24.800, dans un second cas 30.000 par mm³.

La formule leucocytaire a présenté les mêmes caractères chez les divers malades. Les rapports numériques des différentes variétés de leucocytes sont restés semblables au cours de la maladie, avec quelques différences relatives, dans les chiffres absolus de chaque variété de leucocytes selon les malades.

Leucocytes avec granulations. — Le nombre des polynucléaires neutrophiles a été constamment élevé, atteignant 80 à 85 o/o des éléments blancs, dans les cas avec guérison, 88 à 90 o/o dans les cas mortels. Cette polynucléose neutrophile existait au moment de l'apparition de l'exanthème et persistait sans grande variation jusqu'à la défervescence.

Le nombre des polynucléaires éosinophiles était diminué dans tous les cas. Dans les 3 cas mortels, et dans 4 cas avec guérison, l'hypoéosinophilie allait jusqu'à la disparition com-

plète de ces éléments sur plusieurs lames de sang. L'hypoéosinophilie était au contraire partielle (de 0,2 à 1,33 o/o) et persistait à ce taux jusqu'à la défervescence dans deux cas avec guérison.

Les polynucléaires à granulations basophiles étaient encore plus rares ; absents dans la plupart des cas, ils n'ont été observés que deux fois au taux de 0,2 o/o éléments blancs.

Leucocytes sans granulations. — Leur nombre était diminué chez tous les malades ; les lymphocytes, les petits et moyens mononucléaires variaient de 5 à 12 o/o, les grands mononucléaires de 0,33 à 2 o/o.

Éléments anormaux. — Chez les divers malades, on observait des formes cellulaires anormales, les unes, cellules jeunes restant habituellement jusqu'à leur évolution complète en cellules adultes, dans les tissus hématopoiétiques ; les autres, cellules déviées du type normal par dégénérescence.

Les formes cellulaires jeunes anormales existaient au moment de l'apparition de l'éruption et se maintenaient à un taux à peu près constant durant toute la maladie. Leur proportion était plus élevée dans les cas terminés par la guérison (de 4 à 12 o/o), que chez les trois malades dont l'affection fut mortelle (1,33 à 3,66 o/o).

Ces formes cellulaires jeunes comprenaient diverses variétés d'éléments ainsi caractérisés, après coloration par le biéosinate de TRIBONDEAU.

a) quelques *grandes cellules originelles* (de 0,1 à 0,3 o/o des éléments blancs), de 10 à 20 μ , de forme arrondie ou ovale, à cytoplasma un peu plus basophile que le noyau, sans granulations azurophiles, à noyau rond ou ovale, de teinte rouge violacée métachromatique, avec un réseau lâche de chromatine ;

b) quelques *macroleucoblastes* (de 0,5 à 1 o/o) grandes cellules de 12 à 20 μ , à noyau rond de myélocyte, à cytoplasma faiblement basophile, sans granulations neutrophiles avec deux ou trois granulations azurophiles ;

c) des formes originelles directes des polynucléaires neutrophiles, *promyélocytes*, *myélocytes neutrophiles* (2 à 12 o/o des éléments blancs) :

les promyélocytes à noyau rond ou ovale, à larges mailles de chromatine, à cytoplasma portant quelques granulations neutro-

philes, souvent à secteurs diversement colorés, l'un bleuté basophile, l'autre acidophile ;

les myélocytes neutrophiles, à noyau rond ou ovale, à mailles larges de chromatine, à cytoplasma incolore, chargé de fines granulations neutrophiles.

Ce passage dans le sang circulant d'éléments jeunes myélocytaires neutrophiles s'accompagnait de modifications dans les proportions des différents types des polynucléaires neutrophiles, classés en cinq variétés, d'après ARNETH, selon l'état de maturation progressive, le nombre et la forme de leurs noyaux.

Les formes jeunes, à noyaux arrondis, globuleux, plus ou moins échancrés en fer à cheval ou en oméga, étaient augmentées de nombre dès le début de l'éruption. Cette prédominance des polynucléaires neutrophiles jeunes du type I et II, cette déviation de l'image sanguine vers la gauche, selon la notation d'ARNETH, s'accroissaient au cours de la maladie.

Les formes cellulaires déviées du type normal par dégénérescence (de 0,3 à 1,2 o/o) comprenaient de grands éléments de 12 à 15 μ , à cytoplasma fortement basophile, vivement coloré ; à noyau central, arrondi, peu volumineux, de coloration métachromatique floue. Ces caractères les rapprochent des cellules désignées habituellement sous le nom de cellules d'irritation de TURK.

Plaquettes sanguines. — Leur nombre était considérablement augmenté ; elles formaient de larges amas à l'extrémité terminale des frottis.

Les *globules rouges* ne paraissaient pas modifiés dans leur nombre ou leur forme ; ils ne présentaient pas des signes de régénération active, de réaction myéloïde rouge, ou d'adulteration ; le sang circulant ne renfermait pas d'éléments rouges nucléés, ou un nombre anormal d'éléments à un stade de jeunesse.

Les tableaux suivants indiquent les numérations faites dans un cas mortel.

FORMULE LEUCOCYTAIRE. — TYPHUS EXANTHÉMATIQUE. — CAS MORTEL

Soldat serbe Mitré Nicolitch

	JOURS DE LA MALADIE					
	6 ^e	7 ^e	8 ^e	9 ^e	10 ^e	11 ^e
Polynucléaires neutrophiles. . .	0/0 86,66	0/0 89,33	0/0 90	0/0 91,25	0/0 90	0/0 86,33
— éosinophiles. . .	0	0	0	0	0	0
— basophiles. . .	0	0	0	0	0	0
Moyens mononucléaires et lymphocytes. . .	9,33	7,66	6	5	5,75	11,33
Grands mononucléaires. . .	0,66	0,33	0,33	0	0,50	0,33
Formes anormales. . .	1,33	2,66	3,66	4	4	2
NUMÉRATION	6 ^e jour			11 ^e jour		
Globules blancs. . .	23.000 par mm ³ .			24.800		
Globules rouges. . .	4.220.000 —			4.480.000		

FIGURE NEUTROPHILE DU SANG (proportion des différents types de neutrophiles classés d'après l'état de maturité de leurs noyaux)

TYPES DE NEUTROPHILE	Moyennes physio- logiques d'après ARNETH	Moyennes dans un cas mortel (soldat serbe MITRÉ NICOLITCH)		
		6 ^e jour de la maladie	9 ^e jour	11 ^e jour
Type I. Noyau unique .	5 pour 100 neutr.	12	26	34
II. Deux noyaux. .	35 —	48	12	60
III. Trois noyaux. .	41 —	26	11	5
IV. Quatre noyaux. .	17 —	14	1	1
V. Cinq noyaux. .	2 —	0	0	0

En résumé le typhus exanthématique entraîne des perturbations importantes parmi les globules blancs : une hyperleucocytose à degré variable mais constante, une polynucléose neutrophile accusée, une hyperéosinophilie et l'apparition d'une véritable myélocythémie.

La réaction myélocytaire, la prédominance des formes jeunes de polynucléaires neutrophiles existaient en effet dès les premiers examens faits à l'apparition de l'exanthème et durant tout

le cours de la maladie; dans un cas elles persistent après la défervescence. Dans plusieurs cas avec guérison, la réaction myélocytaire était plus prononcée que dans les trois cas mortels (4 à 12 myélocytes pour 100 éléments blancs contre 1,23 myélocytes à 3,66 o/o).

Cette modalité de réaction leucocytaire est à quelque degré près celle de la plupart des états infectieux aigus. Cependant dans les cas de typhus étudiés, le nombre de myélocytes passés dans le sang circulant, le nombre des polynucléaires jeunes, paraissent plus élevés qu'il n'est habituellement observé dans les affections aiguës où l'on rencontre une légère myélocythémie, telles que la pneumonie, la variole, la grippe et certains purpuras. Si bien que cette modification de l'équilibre leucocytaire paraît être un élément de diagnostic du typhus exanthématique.

Le diagnostic de cette affection repose jusqu'ici sur les signes cliniques, le plus souvent assez nets et précis, et sur le lien épidémiologique qui peut être facilement retrouvé.

Le laboratoire n'intervient que pour éliminer les autres infections; les diverses recherches sont négatives. La seule méthode rigoureusement valable et spécifique, l'inoculation de 2 cm³ de sang du malade dans le péritoine du cobaye, reste un procédé d'étude et de contrôle du diagnostic. Elle est d'observation délicate et de longue durée; elle ne provoque pas à coup sûr l'infection du cobaye.

Le seul procédé de diagnostic, pratiquement et avantageusement employé, la recherche de l'agglutination de *M. Proteus* (*Proteus X₁₉* ou WEIL-FÉLIX) sensible aux agglutinations développées par l'infection typhique, n'est pas une réaction spécifique.

Devant cette pauvreté de moyens, l'examen cytologique du sang des typhiques, la constatation d'une leucocytose accusée, d'une réaction myélocytaire neutrophile importante avec polynucléose neutrophile, paraissent un élément utile de diagnostic.

M. A. PETTIT. — M. STEFANOPOULO m'adresse la remarque suivante :

M. CAZENEUVE constate avec quelque étonnement, semble-t-il, les divergences dans les résultats obtenus par les différents auteurs. Il paraît indiqué de rechercher si ces divergences ne tiennent pas aux conditions différentes des malades examinés.

Traitement du paludisme par une nouvelle méthode d'injections intraveineuses de quinine

Par le D^r CHARLES HARTMANN

Il n'y a pas de doute que le paludisme est une de ces maladies pestilentiellles qui ont eu la plus grande influence sur le développement de la race humaine, sa dispersion et, encore maintenant, sur le pouvoir de colonisation de la race blanche. De grands pays fertiles ont payé un lourd tribut à cette affection ; des nations entières ont été anéanties par elle ou ont été obligées d'émigrer. Peu observé par les médecins des zones froide et tempérée, où il n'apparaissait que d'une façon sporadique ou éclatait fortuitement à l'occasion de travaux du sol pour disparaître de nouveau, le paludisme, son traitement et sa prévention, ont de tous temps été l'objet des efforts les plus zélés des médecins coloniaux. C'est au mérite des pionniers français de la science médicale, avec LAVERAN en tête, qu'on doit d'avoir fait un grand pas, dans le domaine des recherches sur le paludisme, constatation qui ne doit pas porter atteinte au mérite des hommes de science anglais et italiens.

Pendant la guerre mondiale, avec ses théâtres de guerre étendus, de grandes masses de troupes étaient exposées à l'infection dans des contrées infectées de paludisme ; en particulier la guerre de position a donné de l'actualité à l'ancien problème du paludisme bien connu des médecins coloniaux. Les plus graves questions ont été posées au service sanitaire de l'armée. Il s'agissait, par une prophylaxie rationnelle étendue, de préserver les troupes de l'infection et de maintenir leur aptitude au combat. De nouvelles expériences ont été faites par des médecins-experts, expériences qui nous ont aidé à connaître mieux l'affection contre laquelle il fallait lutter.

Comme directeur d'une grande station de paludisme, j'ai pu voir un grand nombre de malades qui ont été suivis avec l'aide,

du microscope et du laboratoire de chimie. Nous avons observé très vite de nombreux succès en administrant la quinine *per os*, par les voies *sous-cutanée ou intramusculaire*. Les paludéens qui furent admis dans notre lazaret avaient souvent une odyssée de plusieurs mois, voire même plus d'une année de pérégrinations d'hôpital en hôpital. Beaucoup d'entre eux avaient été soumis, dans des centres spéciaux et bien organisés, pendant trois et quatre mois, à la cure systématique par la quinine sous le contrôle de l'examen des urines. *Toutes les méthodes, aussi bien celles des petites doses journalières de quinine, que celles des grosses doses intermittentes de 2 à 3 g. ont été exposées à ces succès.*

Cette constatation m'engagea à chercher un nouveau mode de traitement. Après beaucoup d'efforts, j'ai réussi à mettre au point une méthode qui s'est montrée tellement supérieure à toutes les autres, que je me crois autorisé à la recommander à nos médecins coloniaux.

Qu'il me soit d'abord permis de faire quelques observations préliminaires sur la prophylaxie quinique, sur l'absorption, l'excrétion et l'action de la quinine.

Un pourcentage singulièrement élevé de malades était signalé dans les corps de troupe employés dans les contrées infectées en Macédoine, en Roumanie et en Serbie pendant la saison du paludisme, même parmi les troupes qui avaient été soumises à une sévère prophylaxie quinique d'après des méthodes employées depuis longtemps sous les tropiques.

J'ai à ma disposition une statistique qui en dit long. Un petit détachement de 200 hommes était en service dans un camp d'aviation en Bulgarie. Tous ces hommes furent tenus, sous le contrôle du médecin de troupe, à la plus sévère prophylaxie. Ils prenaient deux ou trois fois par jour 0 g. 30 de chlorhydrate de quinine, avec contrôle permanent de l'urine. 196 hommes tombèrent malades tôt ou tard, la plupart furent atteints pour la première fois 10 à 12 mois seulement après avoir été transportés dans des contrées exemptes de paludisme. Les quatre autres ont succombé sur place à la maladie. Ainsi donc, des personnes que la prophylaxie quinique paraissait avoir protégées et qui avaient quitté en bonne santé la contrée infectée, étaient infectées de paludisme latent. De pareilles observations ont été faites un nombre incalculable de fois. Il n'y a, à mon

avis, pas de doute qu'aucune prophylaxie quinique, aussi précise soit-elle, n'est réellement en mesure de préserver de l'infection paludique. *La prophylaxie quinique n'est, dans le fond, pas autre chose qu'un traitement appliqué à des paludéens déjà infectés. Elle empêche l'explosion de l'accès typique. Continué assez longtemps, elle peut, dans bien des cas, amener la guérison. Elle conserve de ce fait une très grande valeur, surtout pour les effectifs qui doivent être maintenus aptes au combat.*

Le pourcentage des malades qui, à côté de leur infection paludique, montraient des désordres du tube intestinal et de ses facultés de résorption, a été singulièrement élevé chez la plupart des paludéens chroniques; fallait-il faire remonter ces désordres au paludisme même? S'agissait-il d'une seconde infection, de catarrhes intestinaux chroniques ou d'amibiase? Les difficultés de résorption de la quinine nous obligèrent à chercher une autre voie pour la quininisation systématique, celle des injections intraveineuses.

Ce mode d'emploi avait été premièrement recommandé par BACCELLI en 1890. Il administrait la quinine à la dose de 1 g. de chlorhydrate de quinine dans 10 g. d'eau physiologique. Ces injections ne furent employées que dans des cas graves à l'hôpital seulement. Depuis la publication des travaux de BACCELLI, la méthode intraveineuse a été souvent employée en utilisant différents sels de quinine et différents degrés de concentration. Presque chaque auteur arrive à des résultats différents de ceux de ses prédécesseurs. Il n'existe aucun accord sur la meilleure forme ou sur la concentration la plus convenable à recommander.

V. SCHILLING (1) et KLAUS-SCHILLING (2) font un grand éloge de la méthode intraveineuse. Ils la considèrent comme la plus active, surtout dans les cas d'accès pernicieux comateux. Le dernier exprime toutefois la crainte de voir la méthode acceptée difficilement à cause de l'appréhension des injections intraveineuses et de la technique toujours quelque peu compliquée.

V. STEYSKAL (3) se sert d'une solution de :

(1) KRAUS et BRUGSCH, *Specielle Pathol. u. Therapie innerer Krankh.*, 1914, p. 827.

(2) *Handbuch der Inneren Medizin*, 1911, p. 951.

(3) *Wiener Klin. Woch.*, 1916, n° 37.

Bisulfate de quinine.	3,00
Chlorure de sodium	2,00
Eau distillée	30,00

et donne d'abord 3, puis 4 et ensuite de nouveau 3 cm³; il emploie plus tard une solution de bichlorhydrate de quinine à 10 pour 40 sans arriver à de très bons résultats.

KURZ et ERDELYI (1) emploient la même solution et font les injections intraveineuses pendant une ou deux semaines, sans résultats très satisfaisants.

LAVERAN (2) n'est pas enthousiaste de la méthode parce qu'il craint une excrétion trop prompte de la quinine introduite par la voie intraveineuse et par là une action défectueuse et trop courte.

CH. GRALL (3) aussi partage cette opinion et croit que la quinine sera déjà excrétée quand la génération suivante de Schizontes arrivera à son développement.

SOULIÉ (4) est d'un autre avis. Dans un travail très soigneux où la durée de l'excrétion est très bien observée, il rapporte des résultats bons et durables. Ses indications sur la durée d'excrétion de la quinine administrée par voie intraveineuse permettent de calmer les craintes de LAVERAN et de GRALL. Il emploie des doses passablement élevées, 1 à 2 g. par jour de quinineuréthane ou de quinine en solution dans le sérum artificiel.

P. CARNOT et A. DE KERDREL (5) administrent 0,4 de chlorhydrate basique de quinine en se servant d'une solution à 2 o/o et emploient 5 minutes pour une injection. Ils obtiennent de brillants résultats dans les cas d'accès pernicieux précoces et disent ensuite textuellement : « Dans les formes continues ou discontinues de l'infection palustre primaire grave, résistant aux autres formes de traitement quinique, l'effet stérilisant de la quinine peut encore être obtenu en employant des doses fortes (0,40 g. à 0,80 g.) répétées en série et injectées directement dans les vaisseaux. L'élévation des doses et l'introduction veineuse directe permettent d'agir efficacement dans certaines for-

(1) *Wiener Klin. Woch.*, 1917, n° 4.

(2) *Bulletin de la Soc. de Pathol. exotique*, 1917, t. III.

(3) *Ibid.*, t. IV.

(4) *Ibid.*, t. III.

(5) *Paris Médical*, 1917, n° 1.

mes qui paraissent rebelles au traitement quinique ordinaire, par voies digestive et interstitielle ».

Sans avoir la moindre connaissance des travaux des auteurs français, j'ai exprimé la même opinion lors d'une conférence sur ma méthode de traitement, au printemps 1918, à l'Institut pour les maladies tropicales à Hambourg, par ces mots : « Il n'y a généralement pas de parasites qui résistent à la quinine administrée par la voie intraveineuse quand on emploie cette méthode systématiquement et suffisamment longtemps ».

On ne doit pas passer sous silence les inconvénients subjectifs et objectifs de la quinine signalés par quelques auteurs qui utilisaient des solutions concentrées. Ainsi CH. GRALL (1) et MATKO (2) ont vu des convulsions, des pertes de connaissance se produire après 0,4 g. de quinine par voie intraveineuse.

HECHT et MATKO (3) voient des troubles cardiaques avec des doses intraveineuses de 0,5 à 1,2 g. de quinine.

D'autres auteurs déclarent qu'il ne se produit aucun phénomène secondaire si l'on emploie une concentration convenable de la solution de quinine et une bonne technique. Bref : *Tot capita, tot census !*

L'accord, depuis BACCELLI, ne règne que sur un seul point : les brillants résultats de l'injection intraveineuse allant jusqu'à amener un véritable retour à la vie, dans les accès comateux les plus sérieux. *Ce serait à mon avis une singulière énigme, si un traitement qui, dans les cas graves, est susceptible d'un pareil succès devait être déconseillé dans les cas bénins et chroniques.*

Ces contradictions des thérapeutes sont plus apparentes que réelles. Les échecs proviennent de ce que la méthode n'a pas été employée assez longtemps. Il faut, comme LAVERAN, se basant sur sa longue expérience et RAVAUT (4), s'appuyant sur le traitement des paludéens chroniques, rappeler que le paludisme, après un certain temps, devient une maladie organique. Après avoir amené la cessation des accès de fièvre et des autres symptômes du paludisme, nous ne savons pas encore, même quand nous avons trouvé le sang normal, si le malade est guéri et n'aura plus de rechutes, pas plus que nous ne pouvons conclure

(1) Bull. de la Soc. de Path. exot., 1917, t. IV, p. 341.

(2) MATKO, Wiener Klin. Woch., 1917.

(3) HECHT et MATKO, Wiener Klin. Woch., 1917, n° 6.

(4) P. RAVAUT, Syphilis, Paludisme, Amibiase, 1918, collection Horizon.

à la guérison d'un syphilitique parce que nous ne lui voyons plus d'accidents. RAVAUT, *l. c.*, montre avec clarté et rigueur l'analogie qui existe sous ce rapport entre le paludisme, la syphilis et l'amibiase. *Je ne puis que me rallier entièrement à ses conclusions.*

Pour arriver à une entière clarté sur les conditions d'absorption et d'excrétion de la quinine administrée par voie intraveineuse, nous avons déterminé les temps d'excrétion de la préparation de quinine employée; au point de vue qualitatif nous nous sommes servis du réactif de TANRET. Au point de vue quantitatif nous avons utilisé la méthode de pesée indiquée par GIEMSA et SCHAUHMANN (1) après agitation en présence d'éther éthylique. Nous avons rencontré des analyses antérieures très exactes de MARIANI (2), qui, après injection intraveineuse, retrouve 27,94 o/o de la quinine dans l'urine.

Nos essais qui ont porté sur un grand nombre d'examens en série nous ont donné des temps d'excrétion très différents suivant les individus.

Après administration de 0,9 chlorhydrate de quinine et d'urée (3) en solution à 10 o/o, l'excrétion dans l'urine commence en moyenne déjà 5 minutes après l'injection, atteint son maximum de la 24^e à la 36^e heure et diminue ensuite progressivement. La durée de l'excrétion est au minimum de 2 à 3 jours, de 7 au maximum et en moyenne de 5 à 6 jours chez les individus ayant les reins complètement sains.

Nous avons pu retrouver dans l'urine jusqu'à 52 o/o de la quantité employée soit en moyenne beaucoup plus qu'avec tout autre mode d'administration. En donnant pendant 7 jours consécutifs, journallement 0,9 de chl. quin. urée, nous avons obtenu les moyennes suivantes :

1 ^{er} jour	27	0/0
2 ^e jour	36	0/0
3 ^e jour	47-58	0/0

L'excrétion resta à cette hauteur pendant 5 à 6 jours et diminua ensuite progressivement jusqu'au 6^e-7^e jour après la der-

(1) Etudes pharmacologiques et chimico-physiologiques sur la quinine, t. II, *Archiv. fur Schiffs- u. Tropenhygiene, Beitr.*, 3, 1907.

(2) MARIANI, *Atti della società per gli studi della Malaria*, 1903 et 1904.

(3) Formule chimique : $C^{20}H^{23}N^2O^2$, 2HCl, $CO(NH^2)^2$ + 5H²O avec 59,2 o/o de contenu de quinine pure.

nière injection, date à laquelle on ne trouvait plus de quinine.

Que nous enseignent ces chiffres ?

D'abord que l'excrétion trop rapide redoutée par plusieurs auteurs n'existe en réalité pas. Nos résultats sous ce rapport sont en partie contrôlés par ceux de SOULIÉ (*l. c.*), lequel, sans doute, trouve avec sa préparation des temps d'excrétion un peu plus courts. ZIEMANN aussi (*Handbuch der Tropenkrankheiten*), arrive à de semblables résultats.

Nous savons d'après les expériences de PLEHN et ROSA (1) que la quinine, ne reste que très peu de temps dans la circulation après l'injection intraveineuse, pour être aussitôt fixée dans les organes, principalement dans les grosses glandes vasculaires sanguines, dans le cerveau et le revêtement endothélial des capillaires. GIEMSA et SCHAUMAN (*l. c.*) défendent aussi cette opinion, GIEMSA, chez un individu mort de fièvre bilieuse hémoglobinurique, et qui avait reçu de la quinine cinq jours auparavant, a retrouvé encore de la quinine dans le foie, les capsules surrénales, les reins, la rate, le pancréas et le cerveau, tandis que la dernière urine avait été entièrement exempte de quinine.

Dans de très beaux essais de pénétration du tissu hépatique survivant, GROSSER (2) a pu démontrer que 55,1 à 77,1 o/o de la quinine ont été directement détruits dans le foie et ne sont en général plus retrouvables. Nous devons compter sur une perte semblable lors de la pénétration de la quinine per os.

A mon avis, l'avantage incontesté de notre méthode intraveineuse repose dans ce fait qu'on réussit, ainsi du reste que nos chiffres ci-dessus le prouvent, à mettre, grâce à elle, la quinine non seulement rapidement et longtemps en action dans l'organisme, mais aussi à l'emmagasiner directement dans les organes. *Le but de la thérapeutique idéale du paludisme doit être de faire parvenir le plus rapidement possible, le plus possible de quinine et de la maintenir le plus longtemps possible à l'endroit où séjournent les parasites et surtout leurs formes permanentes.*

Car comment agit la quinine sur les parasites du paludisme ? Très probablement pas en les insensibilisant immédiatement et directement, mais par voie indirecte. J. MOLDOVAN (3) montre

(1) *Archiv. f. Schiff's-u. Tropenhyg.*, t. II, n° 24 et Beiheft 6.

(2) GROSSER, *Biochemische Zeitschrift*, 1908, t. VIII, p. 98.

(3) J. MOLDOVAN, *Biochem. Zeitschrift*, 1912, t. XLVII, pp. 421-446.

dans un travail très détaillé que chez les organismes inférieurs, par exemple les *Colpidium*, la quinine provoque une transformation du protoplasma, consistant en une concentration guttulaire du corps du protoplasma, une perturbation du pouvoir osmotique, une désorganisation de l'appareil moteur et une mortification du noyau cellulaire par suppression d'absorption d'oxygène. Chez les cobayes, sous l'influence de doses identiques de quinine, il se manifestait à la surface de la dure-mère, un arrêt évident du processus d'oxydation, la quinine paraissant agir anticatalytiquement à la façon d'un paralysateur. GIEMSA et PROWAZEK (1) sont arrivés aux mêmes résultats.

L'action de la quinine sur les parasites de la malaria doit se comporter pareillement. Ces parasites, que nous considérons comme parasites de surface sont de gros consommateurs d'oxygène. Le but principal de la thérapeutique du paludisme est, par enrichissement en quinine des organes où ils séjournent et principalement de l'endothélium capillaire, d'arriver à les asphyxier pour ainsi dire. Notre méthode intraveineuse, d'après les chiffres rapportés plus haut, remplit ce but de la meilleure manière possible.

D'après ces considérations théoriques et pratiques, nous sommes arrivés au mode d'emploi suivant de la quinine par voie intraveineuse.

A. Pour les infections de début dans lesquelles il n'y a pas encore eu de formes permanentes, le malade reçoit une solution de chlorhydrate à 10 o/o.

Dans la 1^{re} semaine, journallement 0,9 par voie intraveineuse.

Dans la 2^e semaine, tous les 3 jours 0,9 par voie intraveineuse.

Dans la 3^e semaine, tous les 3 jours 0,9 par voie intraveineuse.

Dans la 4^e semaine, une fois par semaine 0,9 par voie intraveineuse.

Dans la 5^e semaine, une fois par semaine 0,9 par voie intraveineuse.

Dans la 6^e semaine, une fois par semaine 0,9 par voie intraveineuse.

43 cas en tout furent soumis au traitement, dont 23 infectés de *Plasmodium falciparum* et 20 de *Plasmodium vivax*. Une guérison durable a été obtenue dans tous les cas et on ne vit apparaître dans aucun des corps en croissant. Dans chaque cas particulier, les accès de fièvre ont pu, sans exception, être arrêtés immédiatement, à condition que la première injection

(1) GIEMSA et PROWAZEK, *Archiv. f. Schiffs und Tropenhygiene, Beihefte*, 1908.

intraveineuse ait pu être faite 4 heures avant l'accès attendu (Temps moyen d'observation des malades, 1 an-1 an 1/2).

B. Le traitement prit une autre tournure dans le paludisme chronique, présentant toujours de nouvelles rechutes. De ces malades, 209 en tout furent traités, dont 114 infectés de *Plasmodium falciparum* et 95 de *Plasmodium vivax*. Les nombreuses complications que ces malades présentaient dans leurs organes internes, grosse rate, diarrhée chronique, anémie secondaire grave, montrent clairement que nous avons affaire, chez tous, comme RAVAUT (*l. c.*) l'a toujours indiqué avec raison, à une maladie organique et non simplement à une maladie localisée à la circulation. Si on ne procède pas au traitement de ces cas avec la plus grande persévérance, on s'expose aux plus grandes désillusions; *plutôt aucun traitement qu'un traitement mauvais et insuffisant.*

Nous avons administré la quinine par voie intraveineuse à la même dilution que chez les malades A, comme suit. Le malade reçoit :

Dans la 1^{re} semaine, journellement 0,9 chl. quin.-urée.

Dans la 2^e semaine, chaque 2^e jour 0,9 —

Dans la 3^e semaine, chaque 3^e jour 0,9 —

Le malade peut alors quitter l'hôpital sauf dans les cas de complications sérieuses. Il reçoit alors :

Le 1^{er} mois après le licenciement, chaque semaine 0,9 chl. quin.-urée.

Les 2^e et 3^e mois après le licenciement, chaque 2^e semaine 0,9 chl. quin.-urée.

Les 4^e, 5^e et 6^e mois après le licenciement, chaque 4^e semaine 0,9 chl. quin.-urée.

Ces temps d'injection n'ont pas été choisis arbitrairement, de nombreuses expériences et observations nous ont appris que c'est à peu près à ces époques que des rechutes se produisent fréquemment chez les paludéens chroniques.

Il n'y a, à mon avis, pas de doute que le cycle de ces rechutes corresponde avec l'époque de développement du parasite du paludisme dans l'intérieur du corps. Nos époques d'injection ont été choisies d'après ces données pour, d'une part, empêcher à temps le transfert de milliards de nouveaux parasites dans le sang périphérique, d'autre part pour rencontrer en lieu et place l'ennemi à l'intérieur des organes en train de se diviser, c'est-à-

dire au moment où il est devenu le plus accessible à l'action de la quinine. Car les formes permanentes séjournant dans les organes sont très sensibles et accessibles à l'action de la quinine précisément à l'époque de leur division parthénogénétique et de leur pullulation.

Les injections ont été très bien supportées ; nous n'avons pas une seule fois remarqué les moindres accidents sur plus de 6.000 injections. Chez les femmes et les malades très abattus, on peut donner, comme première dose, 0,45 ch. q. ur. pour habitude les malades à la légère sensation de chaleur et à la rougeur du visage qui dure une minute. Les injections ne doivent pas être faites trop rapidement, mais pas aussi lentement que CARNOT et A. DE KERDREL l'ont indiqué. Nous avons en moyenne mis 60 minutes pour 40 à 45 malades en employant de très fines aiguilles à injection, afin de ménager le plus possible les parois des veines. Les thromboses peuvent toujours être évitées par une technique irréprochable, et on peut tranquillement employer la même veine 20 à 25 fois.

Ce n'est qu'avec résistance que ceux qui avaient déjà reçu des injections *intramusculaires* se déterminèrent à la première injection *intraveineuse*. Mais tous, sans exception, perdirent leur méfiance dès la première injection, et déclarèrent que les incommodités subjectives de notre traitement n'étaient pas comparables à celles des injections *intramusculaires*.

Celui qui a vu les abcès graves, durant souvent des mois, et les cicatrices profondes du tissu musculaire, comme il peut s'en présenter, même avec une technique irréprochable, comprend très bien cette résistance des malades aux injections *intramusculaires*.

Je ne veux pas condamner par là cette méthode ; elle a certainement rendu beaucoup de services dans bien des cas et même accompli des merveilles, mais « le mieux est l'ennemi du bien ».

Je puis adopter, pour parler du choix du meilleur moment pour les injections, l'ancienne règle militaire, battre l'ennemi où et quand on le rencontre.

Aussitôt que le diagnostic clinique et microscopique a été établi, on commence le traitement, sans tenir compte de l'état dans lequel le malade se trouve, avant ou après l'accès, peu importe. Dans les 209 cas traités, un état apyrétique permanent

s'est établi après la première injection, quand celle-ci avait été faite quatre heures avant l'accès le plus rapproché. L'action des injections se manifeste le plus rapidement sur les Schizontes, aussi bien de *Plasmodium falciparum* que de *Plasmodium vivax*. Ces formes disparaissent toutes, sans exception, dans les 24 heures qui suivent la première injection. L'action de la quinine se montre déjà une demi-heure après l'injection sur les parasites qui se trouvent dans le sang circulant. Les formes permanentes de *Plasmodium vivax* disparaissent du sang périphérique, sans exception, le 2^e jour après l'injection, tandis que les formes permanentes de *Plasmodium falciparum* se sont montrées beaucoup plus résistantes et n'ont pu être extirpées du sang. Ce résultat, dans deux cas avec des formes en croissant excessivement tenaces, n'a été atteint que par combinaison des injections intraveineuses avec une injection intramusculaire de 0,6 de bichlorhydrate de quinine en solution à 20 o/o (1); nous ne vîmes jamais éclater de fièvre bilieuse hémoglobininurique. *Dans les accès comateux les plus graves, où l'albuminurie, l'ictère et une hémoglobininurie commençante se présentaient comme symptômes menaçants à l'entrée des malades, les injections de 0,9 ch. q. ur. en combinaison avec 200 cm³ d'une solution de phosphate disodique à 2,5 o/o + 1 mg. d'adrénaline ont donné de merveilleux et brillants résultats.*

Nous avons, bien entendu, fait un usage abondant des préparations arsenicales éprouvées depuis longtemps dans le traitement des anémies sérieuses, *mais nous devons contester expressément toute action thérapeutique spécifique au novarsénobenzol, à l'encontre de l'avis de beaucoup de partisans enthousiastes.* Le novarsénobenzol n'agit que comme préparation arsenicale et pas autrement sur l'hématopoïèse. De même l'urotropine, à doses journalières de 2-4 g. en solution à 10 o/o, ne répondit pas du tout à notre attente.

Les 209 cas que nous avons traités d'après la méthode indiquée en B, sont tous parvenus à une guérison complète et permanente (Durée du temps d'observation 1 an-1 an 1/2, bien que nous sachions que dans des cas très rares, même après ce temps, des récidives peuvent être observées).

Si notre méthode conduit rapidement à la guérison perma-

(1) BAERMANN, *Archiv. f. Schiffs.-u. Tropenhygiene*, t. XVIII, fasc. 9.

nente dans les fièvres primaires, elle y amène péniblement en apparence dans les cas chroniques, et je ne me sens pas impressionné par l'objection que ce traitement ne peut être accompli que dans un lazaret spécial. Si l'exécution de notre traitement devait donner lieu à hospitalisation, je m'en féliciterais déjà, car ces cas ont besoin d'être traités par un thérapeute expérimenté en paludisme et non par des amateurs qui administrent la quinine par n'importe quelle méthode et se consolent, en cas d'insuccès, en supposant l'existence de races de parasites résistant à la quinine. Celui qui veut avoir la joie de sauver un paludéen oscillant entre la vie et la mort, de voir comment de grosses rates disparaissent en peu de jours comme la neige au soleil, de voir la pâleur livide de la mort chez ces malades faire bientôt place à l'aurore de la convalescence sera amplement récompensé de la peine qu'il s'est donnée. Et ces cas si graves ne se raréfieront-ils pas par l'emploi de notre méthode et par la connaissance de la technique des injections intraveineuses? Il faut certainement beaucoup de patience, de sacrifice et de passion pour l'exécution de notre méthode, mais ce sont des qualités que nos médecins français ont abondamment montré pendant cette terrible guerre mondiale.

Les difficultés sont faites pour être surmontées et elles ne doivent pas nous empêcher d'ajouter à notre arsenal thérapeutique un nouveau moyen de lutte éprouvé, contre un des plus terribles fléaux humains.

Dans la lutte contre le paludisme, les mesures d'assainissement doivent marcher de pair avec la destruction du parasite et surtout de ses formes permanentes. Je suis convaincu que le traitement systématique intraveineux par la quinine deviendra une de nos armes les plus efficaces pour aider la science médicale à la victoire définitive.

Ouvrages reçus

PÉRIODIQUES

Anales de la Facultad de Medicina, Lima, t. III, f. 16, juillet-août 1920.

Anales de la Sociedad rural Argentina, t. LIV, f. 17, 15 septembre 1920.

Anales del Departamento Nacional de Higiene, t. XXVI, f. 2, mars-avril 1920.

Annali d'Igiene, t. XXX, f. 5, mai 1920.

Archives de Médecine et Pharmacie navales, n° 4, octobre 1920.

Archivio italiano di Scienze mediche coloniali, t. I, f. 6, 1920.

Archivos de Medicina Cirurgia y Especialidades, t. I^{er}, f. 1, 1^{er} octobre 1920.

Archiv für Schiffs-und Tropen-Hygiene, t. XXIV, f. 10, 1920.

Boletim da Sociedade de Medicina e Cirurgia de S. Paulo, t. III (2^e série), f. 4, juin 1920.

Geneeskundig tijdschrift voor Nederlandsch-Indië, t. LX, f. 4, 1920.

Giornale di clinica medica, t. I^{er}, f. 9, sept. 1920.

Indian Journal of Medical Research, t. VII, f. 3, janvier 1920.

Journal of Tropical Medicine and Hygiene, t. XXIII, f. 20 et 21, 15 oct. et 1^{er} nov. 1920.

La Cronica Medica, t. XXXVII, f. 685 et 686, juillet et août 1920.

Mededeelingen uit het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden, 3^e série A, n° 4, 1920.

Mededeelingen van den Burgerlijken Geneeskundigen Dienst in Nederlandsch-Indië, t. X, année 1919.

Le Gérant : P. MASSON.

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET C^{ie}.